

ARTIKEL PENELITIAN

**AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN ANTI HIPERKOLESTEROLEMIA
EKSTRAK UMBI BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* [Mill.] Urb)**

**ANTIOXIDANT AND ANTI HYPERCHOLESTEROLEMIA ACTIVITY OF
DAYAK ONION BULBUS (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) EXTRACT**

Yani Andryani¹, Anna Maria Dewajanti^{2,*}, Adelina Simamora^{2,3}

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jl. Arjuna Utara No. 6, Jakarta Barat 11510

² Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jl. Arjuna Utara No. 6, Jakarta Barat 11510

³ Center for Enzyme Research in Health and Diseases, Universitas Kristen Krida Wacana, Jl. Arjuna Utara No. 6, Jakarta Barat 11510

* **Korespondensi:** anna.dewajanthi@ukrida.ac.id

ABSTRACT

Introduction: High cholesterol levels can build up plaque inside the lining of the artery wall leading to coronary heart disease. Dayak onion bulbs (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) contain flavonoids that can act as antioxidant and are believed to reduce blood cholesterol level. This study investigated the flavonoid content and antioxidant activity of Dayak onion tuber extract, and its effect on total blood cholesterol levels in rats.

Methods: Dayak onion bulbs were extracted by maceration (ethanol 70%). Total flavonoid was determined by a colorimetric method using $AlCl_3$. Antioxidant activity was determined based on a DPPH radical scavenging activity. Anti-hypercholesterolemia effect was studied *in vitro*. Thirty-six white male rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 6 groups: healthy rats, hyper-cholesterol rats, hyper-cholesterol rats treated with simvastatin (18 mg/bw) (a positive control), rutin (75 mg/bw) (a positive control), and Dayak onion bulbs extracts (75 and 150 mg/bw). Measurement of total cholesterol levels was performed using CHOD-PAP method. Data were analyzed using paired *t*-test and one-way anova.

Results: Flavonoids were present in onion bulb extract with a concentration of 1.7 mg/g dried biomass. The antioxidant activity of the extract (IC_{50} 0.37 mg/mL) was weaker than that of rutin (IC_{50} 15.58 μ g/mL). The addition of Dayak onion bulbs extract dose of 150 mg/kg bw was the best dose in reducing total blood cholesterol levels on the 14th day, $p=0,001$.

Conclusion: Dayak onion bulbs can be further investigated for application as anti hypercholesterolemia agent.

Key Words: Dayak onion bulbs, DPPH, flavonoid content, hypercholesterolemia.

ABSTRAK

Pendahuluan: Kadar kolesterol yang tinggi dapat membentuk plak pada dinding arteri, sehingga dapat menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK). Umbi bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) mengandung flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan dan dipercaya dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Penelitian ini bertujuan untuk menguji kandungan flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak umbi bawang Dayak, juga pengaruhnya terhadap kadar kolesterol darah total.

Metode: Umbi bawang Dayak diekstraksi dengan cara maserasi (etanol 70%). Kadar flavonoid total ditentukan dengan metode *colorimetry* menggunakan $AlCl_3$. Aktivitas antioksidan ditentukan dengan metode pemadaman radikal bebas DPPH. Aktivitas antihiperkolesterolemia diujikan secara *in vitro*. Sebanyak 36 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok sehat (kontrol), kelompok hiperkolesterolemia (kontrol negatif), simvastatin (18 mg/kgBB) (kontrol positif), rutin (75 mg/kgBB) (kontrol positif), dan kelompok hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak (75 dan 150 mg/kgBB). Kadar kolesterol total diukur menggunakan kit pereaksi *cholesterol-oxidase para amino antipyrine* (CHOD-PAP). Data dianalisis menggunakan *t*-test berpasangan dan *One way Anova* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD.

Hasil: ekstrak umbi bawang Dayak mengandung kadar total flavonoid sebesar 1,7 mg/gram biomassa kering. Aktivitas pemadaman radikal bebas umbi bawang Dayak lebih lemah (IC_{50} 0,37 mg/mL) dibandingkan rutin (IC_{50} 15,58 μ g/mL). Pada penelitian ini, ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB, merupakan dosis terbaik dalam menurunkan kadar kolesterol darah total pada hari ke-14, dengan nilai $p=0,001$.

Simpulan: Umbi bawang Dayak dapat diteliti lebih lanjut untuk dikembangkan sebagai agen antikolesterol.

Kata Kunci: DPPH, hiperkolesterolemia, kadar flavonoid, umbi bawang Dayak.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner merupakan gangguan penyimpanan kolesterol yang ditandai dengan penumpukan kolesterol secara progresif dan terdapat plak pada dinding arteri yang disebut aterosklerosis.¹ Hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat seperti mengonsumsi makanan yang tinggi lemak secara berlebihan yang akan menyebabkan kadar lemak di dalam darah meningkat. Menurut CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) 73,5 juta atau 31,7% orang dewasa di Amerika Serikat yang memiliki kadar LDL lebih tinggi dibandingkan orang normal dapat berisiko terjadinya penyakit jantung koroner (PJK).^{2,3}

Statin merupakan salah satu terapi obat yang dapat menurunkan kadar kolesterol darah dan menurunkan faktor risiko penyakit jantung koroner. Namun, obat statin dapat memberikan efek samping yang tidak diinginkan oleh penderita hiperkolesterolemia.³

Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) merupakan salah satu tanaman khas Kalimantan yang memiliki senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Bawang Dayak dipercayai oleh masyarakat sebagai obat alternatif dalam mengobati berbagai penyakit seperti menurunkan kolesterol, bisul, diabetes, dan luka.⁴ Berdasarkan penggunaan tanaman bawang Dayak sebagai obat alternatif dalam menurunkan kadar kolesterol darah, maka penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah ekstrak umbi bawang Dayak dengan

dosis 75 dan 150 mg/kg berat badan (BB) dapat menurunkan kadar kolesterol darah total pada tikus hiperkolesterolemia. Pada penelitian ini juga akan diuji kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak umbi bawang Dayak yang dihasilkan, serta aktivitas antioksidan ekstrak tersebut. Penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti ilmiah mengenai pengaruh umbi bawang Dayak dalam menurunkan kadar kolesterol darah total, serta mengetahui kandungan flavonoid dan aktivitas antioksidan di dalam umbi bawang Dayak.

METODE

Reagens kimia yang digunakan bermutu pro analisis, yaitu kalium asetat (CH_3COOK) (Merck, Darmstadt, Jerman), aluminium klorida ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (Sigma-Aldrich, St. Louis, AS), *cholesterol-oxidase para amino antipyrine* reagen (CHOD-PAP) (DiSys, Jerman), *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (Sigma-Aldrich St. Louis, AS), rutin (Sigma-Aldrich, St. Louis, AS), *Ethylene diamine tetra-acetic acid* (EDTA) (Sigma-Aldrich St. Louis, AS). Reagens kimia bermutu teknis, yaitu *sodium carboxymethyl cellulose* (Na-CMC), propiltio-urasil (PTU), methanol, dan etanol.

Pengukuran serapan dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Biochorm Libra S-22, Cambridge, Inggris). Evaporasi sampel tanaman dilakukan dengan *rotary evaporator* (Heidolph, Jerman).

Studi *in vivo* dilakukan menggunakan tikus jantan (*Rattus novergicus*), berumur 2-3 bulan, berat badan 150 -250 gram, sehat, dan tidak ada kelainan morfologi. Penelitian ini

telah lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Media dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana (UKRIDA) dengan nomor: 1083R/SLKE-IM/UKKW/FKIK/KE/V/2021.

Tanaman bawang Dayak diambil dari Kota Sintang, Kalimantan Barat. Umbi bawang Dayak dibersihkan dan dikeringkan selama 7 hari pada suhu ruang. Setelah kering, umbi bawang Dayak dibuat menjadi serbuk halus. Sebanyak 250 gr serbuk umbi bawang Dayak diekstraksi dengan etanol 70% (500 mL) pada wadah maserasi dan direndam selama 4 x 24 jam. Kemudian disaring menggunakan kertas saring. Setelah itu, residu kembali dimaserasi menggunakan etanol 70% dan dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali. Filtrat digabung dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* (*Heidolph*, Jerman) pada suhu 60°C tekanan 220 mmHg. Ekstrak kering disimpan pada wadah bersih dan tertutup dalam lemari pendingin pada suhu 4°C, hingga digunakan untuk percobaan.

Penetapan kadar flavonoid total dilakukan berdasar metode yang dilaporkan dalam literatur.⁵ Larutan uji ekstrak bawang Dayak dibuat dengan melarutkan 20,1 mg ekstrak kering dalam campuran pelarut DMSO (500 µL), etanol 96% (500 µL) dan methanol (1 mL). Sebanyak 0,5 mL larutan uji ditambahkan metanol (1,5 mL), larutan AlCl₃ 10% (0,1 mL), larutan kalium aseptat (0,1 mL, 1 M), dan akuades (2,8 mL). Campuran tersebut divorteks dan diinkubasi selama 30 menit. Serapannya diukur pada panjang gelombang 415 nm menggunakan spektrometer UV-Vis (*Biochrom*, Inggris). Percobaan

dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Kandungan flavonoid total ditentukan dari kurva standar rutin (25 - 400 µg/ml) dan hasilnya dinyatakan sebagai mg rutin ekuivalensi (mgRE)/gram biomassa kering bahan tanaman.

Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak umbi bawang Dayak dilakukan dengan menggunakan metode 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH).⁶ Sebanyak 3 mL ekstrak etanol umbi bawang Dayak pada berbagai konsentrasi ditambahkan dengan 1 mL larutan DPPH (0,6 mM dalam etanol) dan divorteks. Setelah itu didiamkan selama 30 menit pada tempat gelap. Setelah diinkubasi, absorbansi larutan diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 517 nm.⁶ Rutin digunakan sebagai kontrol positif. Aktivitas antioksidan ekstrak dan kontrol positif dinyatakan dalam nilai IC₅₀. Semakin kecil nilai IC₅₀ maka kekuatan aktivitas antioksidan semakin tinggi.⁷⁻⁹

Besar sampel ditentukan dengan rancangan acak lengkap, menggunakan rumus Frederer, sebagai berikut: $(t-1)(n-1) \geq 15$, dengan t adalah jumlah kelompok perlakuan dan n adalah jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan. Pengelompokan hewan coba dilakukan setelah masa adaptasi selama 10 hari, dibagi menjadi 6 kelompok sebagai berikut: (1) Kelompok kontrol negatif (K1) terdiri dari tikus sehat, dan hanya diberikan perlakuan dengan aquades dan pakan standar; (2) Kelompok kontrol negatif (K2) terdiri dari tikus hiperkolesterol, diberikan NaCMC dan pakan standar; (3) Kelompok kontrol positif (K3) terdiri dari tikus hiperkolesterol, diberikan simvastatin dengan dosis 0,18

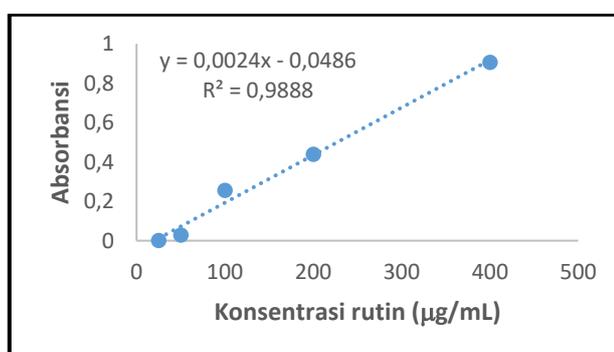
mg/kgBB dan pakan standar; (4) Kelompok kontrol positif (K4) terdiri dari tikus hiperkolesterol, diberikan rutin dengan dosis 75 mg/kgBB dan pakan standar; (5) Kelompok perlakuan 1 (P1) terdiri dari tikus hiperkolesterol, diberikan ekstrak umbi bawang dayak dengan dosis 75mg/kgBB dan pakan standar; dan (6) Kelompok perlakuan 2 (P2) terdiri dari tikus hiperkolesterol, diberikan ekstrak umbi bawang dayak dengan dosis 150mg/KgBB dan pakan standar. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Pemberian perlakuan dilakukan setiap hari selama 14 hari, secara oral sebanyak 1 mL menggunakan sonde.

Pemeliharaan hewan coba dilakukan di laboratorium hewan FKIK UKRIDA. Keadaan hiperkolesterolemia dilakukan dengan pemberian hati sapi sebanyak 5 gram/tikus dan otak sapi 5 gram/tikus yang dipotong kecil-kecil dan digoreng menggunakan minyak jelantah. Untuk membantu menaikkan kadar kolesterol, tikus diberikan propiltiourasil (PTU) secara oral menggunakan sonde sebanyak 12,5 mg/hari selama 14 hari.¹⁰ Setelah tikus berada dalam keadaan hiperkolesterolemia, selama perlakuan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak, tikus diberikan pula pakan

standar sebanyak 25 gram/hari. Kadar normal kolesterol darah total tikus 10-54 mg/dL.¹¹

Sebelum pengambilan darah, tikus dipuaskan selama 16 jam.¹² Darah tikus diambil sebanyak 1,5 mL dari ekor tikus dan ditampung di dalam *microtube* berisi EDTA. Plasma darah dipisahkan dengan cara sentrifugasi pada kecepatan 3000 ppm selama 5 menit. Pengukuran kadar kolesterol dilakukan menggunakan metode CHOD-PAP (*cholesterol-oxidase para amino antipyrine*) yaitu dengan cara sebagai berikut: sebanyak 10 μ L plasma ditambahkan 1000 μ L reagen kit kolesterol, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Kadar kolesterol diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 500 nm.^{12,13} Pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar kolesterol dilakukan di awal, sebelum pemberian perlakuan (H0). Setelah itu tikus diberi perlakuan setiap hari, dan pada hari ke-14 (H14) dilakukan pengambilan darah kembali setelah 14 hari diberi perlakuan.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program statistika SPSS versi 28, diuji dengan *t-test* berpasangan dan *One way* Anova dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD.



Gambar 1. Kurva Standar Rutin
Data pada kurva merupakan nilai rata-rata dari tiga kali pengulangan

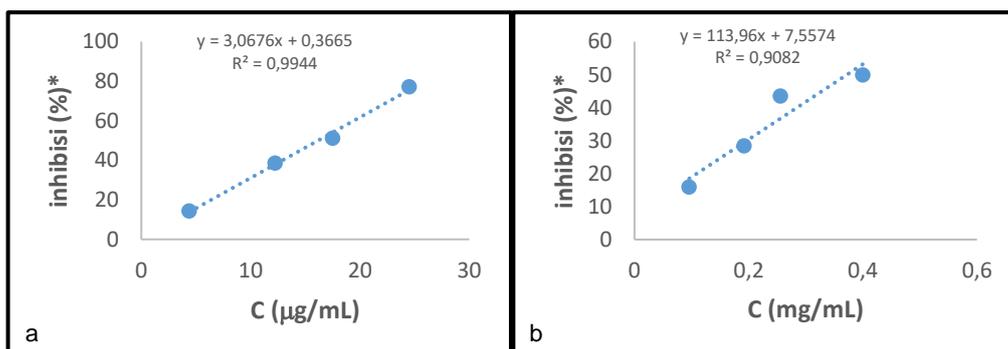
HASIL

Maserasi umbi bawang Dayak menggunakan etanol menghasilkan *yield* ekstrak sebesar 3,1% (b/b). Kandungan flavonoid total ekstrak umbi bawang Dayak didapatkan dari kurva standar rutin dengan persamaan regresi linear $y=0,0024x - 0,0486$ dengan nilai R^2 sebesar 0,9888 (Gambar 1).

Hasil ekstrapolasi nilai absorbansi sampel umbi bawang Dayak (tiga kali pengulangan) mendapatkan rata-rata total flavonoid umbi bawang Dayak sebesar $1,7 \pm 0,07$ mg rutin ekuivalen (mgRE)/gram biomassa kering.

Aktivitas antioksidan umbi bawang Dayak diuji dengan metode pemadaman radikal bebas DPPH. Pada metode ini, radikal

bebas DPPH dapat dinetralkan oleh zat antioksidan yang terdapat pada ekstrak tanaman.^{14,15} Rutin digunakan sebagai kontrol positif/pembanding. Aktivitas antioksidan ekstrak umbi bawang Dayak dan rutin ditentukan berdasarkan nilai IC_{50} -nya. Terlihat pada Gambar 2, bahwa persen pemadaman radikal meningkat dengan semakin tingginya konsentrasi ekstrak umbi bawang Dayak. Hal yang sama terlihat pada rutin. Diperoleh nilai $R^2=0,9944$ untuk rutin dan $R^2=0,9082$ untuk umbi bawang Dayak (Gambar 2a dan 2b). Nilai IC_{50} aktivitas penangkal radikal bebas pada ekstrak umbi bawang Dayak sebesar 0,37 mg/mL dan pada rutin sebesar 15,58 μ g/mL (Tabel 2).



Gambar 2. Kurva IC_{50} : (a) rutin; (b) umbi bawang Dayak.
* Nilai % inhibisi merupakan rata-rata dari tiga kali pengulangan

Tabel 1. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) dan Rutin

Sampel	Konsentrasi	Rata-rata \pm SD (%)*	$IC_{50} \pm$ SD
Ekstrak Umbi Bawang Dayak (mg/mL)	0,096	$15,95 \pm 1,45$	$0,37 \pm 0,013$ mg/ml
	0,192	$28,46 \pm 2,04$	
	0,256	$43,51 \pm 1,47$	
	0,4	$49,88 \pm 2,17$	
	4,375	$14,37 \pm 0,45$	
Rutin (μ g/mL)	12,25	$38,61 \pm 2,54$	$15,58 \pm 0,315$ μ g/ml
	17,5	$51,18 \pm 11,66$	
	24,5	$77,12 \pm 3,61$	

* Nilai % inhibisi dan IC_{50} merupakan rata-rata dan standard deviasi dari tiga kali pengulangan.

Pada Tabel 2 terlihat nilai rata-rata kadar kolesterol darah total tikus pada setiap kelompok pada hari ke-0 (H0: hari sebelum diberi perlakuan) dan pada hari ke-14 setelah diberi perlakuan (H14). Nilai kadar kolesterol tertinggi pada hari ke-0 ditemukan pada kelompok 4 sebesar 78,71 mg/dL dan kadar kolesterol terendah yaitu sebesar 42,11 mg/dL ditemukan pada tikus kelompok 1. Hasil kadar kolesterol darah total tertinggi pada hari ke-14 didapatkan pada kelompok 2 sebesar 67,63 mg/dL dan kadar kolesterol darah total terendah pada hari ke-14 didapatkan pada kelompok 6 yaitu sebesar 34,09 mg/dL.

Berdasarkan perhitungan selisih kadar kolesterol darah total tikus pada hari ke-0 dan hari ke-14 pada masing-masing kelompok, diperoleh hasil penurunan kadar kolesterol darah total tertinggi terdapat pada kelompok 6

sebesar 36,06 mg/dL dan penurunan kadar kolesterol darah total terendah ditemukan pada kelompok 1 sebesar 1,63 mg/dL. Pada kelompok 2 didapatkan penurunan kadar kolesterol darah sebesar 2,73 mg/dL dan kelompok 3 merupakan kelompok sebagai pembanding karena simvastatin adalah obat yang dapat memberikan efek penurunan kolesterol, didapatkan selisih penurunan kadar kolesterol darah sebesar 28,83 mg/dL. Hasil penurunan kadar kolesterol darah total pada kelompok 4 (tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian rutin) hanya dapat menurunkan sebesar 15,14 mg/dL dan kelompok 5 (tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak 75 mg/kg BB terjadi penurunan kolesterol sebesar 11,77 mg/dL.

Tabel 2. Rata-Rata Kolesterol Darah Total Tikus Setelah Diberi Perlakuan (H14) dan Sebelum Diberi Perlakuan (H0)

Kelompok	Rata – Rata H0 (mg/dL)	Rata- Rata H14 (mg/dL)	Δ (mg/dL)
1	42,11	40,48*	1,63
2	70,36	67,63	2,73
3	77,56	48,73*	28,83
4	78,71	63,57	15,14
5	70,78	59,01	11,77
6	70,15	34,09*	36,06

Uji statistik *one way* ANOVA dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan kadar kolesterol darah total pada hari ke-0 dan hari ke-14 pada masing-masing kelompok. Untuk memenuhi syarat uji *one way* ANOVA dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji *Shapiro Wilk*, dikarenakan kelompok yang digunakan berjumlah kecil. Uji normalitas pada hari ke-0

dan hari ke-14 ke-enam kelompok mendapatkan nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan data berdistribusi normal. Setelah itu dilakukan uji homogenitas pada hari ke-0 dan hari ke-14, diperoleh nilai $p > 0,05$ pada semua kelompok sehingga dapat disimpulkan sebaran data homogen.

Uji *T-test* berpasangan dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata

kadar kolesterol darah total pada setiap kelompok pada hari ke-0 dan hari ke-14. Hasil uji *T-test* berpasangan antara data rata-rata kadar kolesterol darah total hari ke-0 dan ke-14 mendapatkan nilai $p \leq 0,001$ pada kelompok 3,4,5 dan nilai $p = 0,001$ pada kelompok 6; oleh karena nilai $p < 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar kolesterol darah total sebelum perlakuan (H_0) dan setelah perlakuan (H_{14}) pada kelompok 3, 4, 5, dan 6. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar kolesterol darah yang signifikan pada kelompok 3, 4, 5, dan 6 (Tabel 3).

Uji *T-test* berpasangan antara data rata-rata kadar kolesterol darah total hari ke-0 dan ke-14 pada kelompok 1 dan 2 mendapatkan nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata kadar kolesterol darah total sebelum perlakuan (H_0) dan setelah perlakuan (H_{14}) pada kelompok 1 dan 2. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol darah total tidak signifikan pada kelompok 1 (tikus sehat yang hanya diberi perlakuan akuades) dan kelompok 2 (tikus hiperkolesterolemia yang diberi Na-CMC), seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Statistik Rerata Kadar Kolesterol Darah Total Hari ke-0 dan Hari ke-14 Tiap Kelompok

Uji T berpasangan	Rerata \pm SD (mg/dL)	Nilai P
Kelompok 1		
Hari ke-0	42,11 \pm 6,25	0,228
Hari ke-14	40,48 \pm 5,71	
Kelompok 2		
Hari ke-0	70,36 \pm 12,75	0,242
Hari ke-14	67,63 \pm 16,30	
Kelompok 3		
Hari ke-0	77,56 \pm 17,69	$< 0,001^*$
Hari ke-14	48,73 \pm 15,82	
Kelompok 4		
Hari ke-0	78,71 \pm 14,18	$< 0,001^*$
Hari ke-14	63,57 \pm 13,95	
Kelompok 5		
Hari ke-0	70,78 \pm 11,58	$< 0,001^*$
Hari ke-14	59,01 \pm 11,31	
Kelompok 6		
Hari ke-0	70,15 \pm 12,79	0,01*
Hari ke-14	34,09 \pm 10,41	

*terdapat perbedaan yang signifikan

Uji *Post Hoc* LSD dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil uji *Post Hoc* LSD pada hari ke-0

antara kelompok perlakuan, diketahui data rata-rata kadar kolesterol darah antara kelompok 1 dan 2, 1 dan 3, 1 dan 4, 1 dan 5, dan 1 dan 6 memperoleh nilai $p < 0,05$, maka dapat

diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan data rata-rata kadar kolesterol darah total pada hari ke-0 (sebelum

perlakuan) antara kelompok 1 (tikus sehat) dengan kelompok 2, 3, 4, 5, dan 6, yaitu tikus hiperkolesterolemia (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil Uji Statistik *Post Hoc* LSD Rerata Kadar Kolesterol Darah Total Hari ke-0 dan Hari ke-14 antar Kelompok

Uji <i>Post Hoc</i> LSD	Rerata ± SD		P	
	Hari ke-0	Hari ke-14	Hari ke-0	Hari ke-14
Kelompok 1 Kelompok 2	42,11±6,25 70,36±12,75	40,48±5,71 67,63±16,30	0,007*	0,008*
Kelompok 1 Kelompok 3	42,11±6,25 77,56±17,69	40,48±5,71 48,73±15,82	0,001*	0,376
Kelompok 1 Kelompok 4	42,11±6,25 78,71±14,18	40,48±5,71 63,57±13,95	<0,001*	0,020*
Kelompok 1 Kelompok 5	42,11±6,25 70,78±11,58	40,48±5,71 59,01±11,31	0,006*	0,056
Kelompok 1 Kelompok 6	42,11±6,25 70,15±12,79	40,48±5,71 34,09±10,41	0,007*	0,491
Kelompok 2 Kelompok 3	70,36 ± 12,75 77,56 ± 17,69	67,63±16,30 48,73±15,82	0,447	0,52
Kelompok 2 Kelompok 4	70,36±12,75 78,71 ± 14,18	67,63±16,30 63,57±13,95	0,379	0,660
Kelompok 2 Kelompok 5	70,36±12,75 70,78±11,58	67,63±16,30 59,01±11,31	0,965	0,355
Kelompok 2 Kelompok 6	70,36±12,75 70,15±12,79	67,63±16,30 34,09±10,41	0,982	0,002*
Kelompok 3 Kelompok 4	77,56 ± 17,69 78,71 ± 14,18	48,73±15,82 63,57±13,95	0,903	0,120
Kelompok 3 Kelompok 5	77,56 ± 17,69 70,78±11,58	48,73±15,82 59,01±11,31	0,473	0,273
Kelompok 3 Kelompok 6	77,56 ± 17,69 70,15±12,79	48,73±15,82 34,09±10,41	0,434	0,124
Kelompok 4 Kelompok 5	78,71 ± 14,18 70,78±11,58	63,57±13,95 59,01±11,31	0,402	0,622
Kelompok 4 Kelompok 6	78,71 ± 14,18 70,15±12,79	63,57±13,95 34,09±10,41	0,367	0,004*
Kelompok 5 Kelompok 6	70,78±11,58 70,15±12,79	59,01±11,31 34,09±10,41	0,947	0,013*

*terdapat perbedaan yang signifikan

Hasil uji *Post Hoc* LSD pada hari ke-14 antara kelompok perlakuan, memperlihatkan bahwa rata-rata kadar kolesterol darah antara kelompok 1 dan 2, 1 dan 4, 2 dan 6, 4 dan 6, dan 5 dan 6 memiliki nilai $p < 0,05$. Oleh karena itu dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan data rata-rata kadar kolesterol darah total pada hari ke-14 (setelah perlakuan) antara kelompok-kelompok tersebut, seperti terlihat di Tabel 4.

DISKUSI

Kadar flavonoid total ditentukan dengan metode kolorimetri dan menggunakan rutin sebagai standar. Penggunaan larutan rutin sebagai pembanding dikarenakan rutin merupakan flavonoid yang paling sering ditemukan dalam tanaman dan rutin merupakan bentuk glikosida dari kuersetin.⁵ Nilai R^2 yang mendekati satu pada kurva standar dan kurva IC_{50} menunjukkan hubungan yang linear antara konsentrasi dan absorbansi.¹⁴

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kumalasari, *et al.*, ekstrak daun bawang Dayak dengan menggunakan etanol 70% menunjukan nilai rata-rata kadar flavonoid sebesar 34,08 % (8.6 mg) dalam 25,3 mg sampel daun bawang Dayak.¹⁵ Dalam penelitian ini, umbi bawang Dayak memiliki kandungan seperti daun bawang Dayak.

Metode DPPH dipilih untuk uji aktivitas antioksidan dalam penelitian ini dikarenakan metode DPPH cepat, sederhana, dan mudah terutama untuk skrining sampel tanaman. DDPH adalah radikal bebas yang dapat dinetralkan oleh zat antioksidan yang terdapat pada ekstrak tanaman.¹⁶ Rutin digunakan

sebagai kontrol positif. Aktivitas antioksidan rutin ditentukan berdasarkan nilai IC_{50} -nya. Nilai IC_{50} merupakan besarnya nilai konsentrasi larutan/ekstrak yang dapat menghambat radikal bebas sebanyak 50%. Semakin kecil nilai IC_{50} maka aktivitas antioksidan suatu larutan/ekstrak semakin tinggi.¹⁶ Berdasarkan Gambar 2 (a dan b) dapat dilihat bahwa dengan semakin tingginya konsentrasi rutin dan ekstrak umbi bawang Dayak, maka semakin tinggi persen inhibisinya dan menunjukkan bahwa grafik tersebut linear. Berdasarkan persamaan garis IC_{50} , diperoleh hasil kemampuan aktivitas penangkal radikal bebas pada ekstrak umbi bawang Dayak menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 0,37 mg/mL dan pada rutin menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 15,58 μ g/mL. Hal ini menunjukkan rutin memiliki kemampuan aktivitas antioksidan yang jauh lebih baik dibandingkan dengan ekstrak umbi bawang Dayak.

Berdasarkan penelitian Kadri, *et al.* mengenai penelitian aktivitas ekstrak etanol daun pelawan yang menggunakan rutin sebagai kontrol positif menunjukkan hasil sebesar 4,837 μ g/mL. Hal ini menunjukkan bahwa rutin memiliki efek aktivitas antioksidan yang sangat kuat dikarenakan rutin merupakan senyawa murni.¹⁷

Dalam penelitian ini, tikus percobaan harus dalam kondisi hiperkolesterol untuk melihat pengaruh ekstrak umbi bawang Dayak terhadap penurunan kadar kolesterol total darah tikus. Untuk mendapatkan tikus hiperkolesterolemia, diberi pakan tinggi kolesterol selama 14 hari yang dibantu dengan pemberian PTU. Kadar kolesterol

darah total diukur menggunakan metode CHOD-PAP.

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa tikus yang diberi pakan tinggi kolesterol memiliki kadar kolesterol darah total diatas 70 mg/dL dengan kadar normal kolesterol tikus sebesar 10-54 mg/dL.¹⁴ Hasil pengukuran kadar kolesterol total hari ke-0 atau sebelum mendapatkan perlakuan, pada kelompok 1 (tikus sehat) memiliki kadar kolesterol terendah, dibandingkan kelompok lainnya (Tabel 3). Perbedaan kadar kolesterol ini disebabkan karena pada tikus kelompok 1 tidak diberikan pakan tinggi kolesterol sedangkan pada tikus kelompok lainnya diberikan pakan tinggi kolesterol dan pemberian PTU selama 14 hari.

Pada Tabel 3, menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol darah total tertinggi yaitu terdapat pada kelompok 6 (kelompok tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB) dan secara statistik, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol darah total tikus hiperkolesterolemia secara signifikan dengan nilai $p=0.001$ pada hari ke-14. Pada Tabel 3, juga menunjukkan penurunan kadar kolesterol darah total tikus hiperkolesterolemia yang diberikan diberikan ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB (kelompok 6) melampaui penurunan kadar kolesterol darah total pada tikus hiperkolesterolemia yang diberikan simvastatin (kelompok 3), hal ini menunjukkan ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB memiliki efek penurunan

kadar kolesterol darah total lebih baik dibandingkan simvastatin dosis 0.18 mg/kgBB. Penurunan yang signifikan kadar kolesterol darah total tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak pada hari ke-14 dikarenakan di dalam tanaman bawang Dayak memiliki kandungan flavonoid yang dapat menurunkan kadar kolesterol dengan berbagai cara, salah satunya dengan menghambat aktivitas enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase yang berfungsi sebagai penghambat sintesis kolesterol di dalam sel tubuh.⁴

Pada kondisi hiperkolesterolemia dapat mempengaruhi biomarker stres oksidatif dan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui berbagai mekanisme, yang mengarah pada peningkatan peroksidasi lipid.¹⁸ Efek kerja flavonoid yang berperan sebagai antioksidan, dapat menurunkan kadar kolesterol darah dengan berbagai cara yaitu dengan menurunkan aktivitas HMG-KoA reduktase, meningkatkan reseptor *low density lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan aktivitas *lecithine cholesterol acyl transferase* (LCAT) yang bekerja mempercepat reaksi pembentukan ester kolesterol dari kolesterol bebas pada molekul *high density lipoprotein* (HDL) dalam proses pengambilan kolesterol dari sel/jaringan, dan menurunkan kadar enzim hepatic HMG-Koa reduktase.^{19,20}

Pada Tabel 2, dapat dilihat bahwa kelompok 1 memiliki penurunan kadar kolesterol darah total terendah, hal ini dikarenakan pada tikus kelompok 1 hanya diberikan aquades saja sehingga penurunan kadar kolesterol darah total hanya sedikit saja dan secara

statistik penurunan kadar kolesterol ini tidak signifikan dengan nilai $p=0,228$. Begitu juga pada kelompok kelompok 2, kelompok tikus hiperkolesterolemia yang diberikan larutan Na-CMC memiliki penurunan kadar kolesterol darah yang tidak signifikan, dengan nilai $p=0,242$. Pada kelompok 3 tikus hiperkolesterolemia yang diberikan obat simvastatin terjadi penurunan rata-rata kadar kolesterol darah total pada hari ke-14, dengan nilai $p\leq 0,001$. Hal ini dikarenakan obat simvastatin memiliki fungsi menghambat enzim HMG-KoA reduktase yang berperan dalam mengubah HMG-KoA menjadi mevalonat.²¹ Pada kelompok 4 dan 5 yaitu tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian rutin 75mg/kgBB dan ekstrak umbi bawang Dayak 75mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol darah secara signifikan dengan nilai $p\leq 0,001$.

Hasil uji statistik menggunakan uji *Post Hoc LSD* perbedaan kadar kolesterol darah total tikus pada hari ke-0 antara kelompok tikus sehat (tidak diberi pakan hiperkolesterol) dan tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian larutan Na-CMC, tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian simvastatin, tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian rutin 75 mg/kgBB, tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak 75 mg/kgBB, tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak 150 mg/kgBB, menunjukkan nilai $p<0,05$, artinya terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar kolesterol darah total antara tikus sehat dan tikus hiperkolesterolemia. Hal ini menunjukkan bahwa pakan tinggi kolesterol dan PTU yang diberikan pada

penelitian ini, telah berhasil membuat tikus menjadi kondisi hiperkolesterolemia. Propyltiourasil atau PTU merupakan zat antitiroid yang menghambat produksi hormon tiroid di kelenjar tiroid. Hormon tiroid berperan menginduksi *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A* (HMG-KoA) reduktase, yang merupakan langkah pertama dalam biosintesis kolesterol. Bila diberikan PTU maka produksi hormon tiroid akan dihambat dan menyebabkan penurunan aktivitas dari HMG-koA reduktase serta menurunkan aktivitas reseptor LDL, dan mengalami penurunan *clearance of TG-rich lipoproteins* sehingga kolesterol di dalam darah meningkat.^{22,23}

Sementara itu, dari hasil uji statistik menggunakan uji *Post Hoc LSD* tidak terdapat perbedaan yang signifikan data rata-rata kadar kolesterol darah total tikus pada hari ke-0 antara kelompok tikus hiperkolesterolemia atau kelompok tikus perlakuan (kelompok 2, 3, 4, 5, dan 6). Hal ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol tikus perlakuan semuanya berada pada kondisi kadar kolesterol tinggi yang sama (tidak berbeda secara signifikan) sebelum perlakuan diberikan (hari ke-0)

Kadar kolesterol darah total tikus pada hari ke-14 antara kelompok 1 (kelompok tikus sehat) dan kelompok 2 (tikus hiperkolesterol yang diberikan Na-CMC) memiliki nilai $p=0,008$. Dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut, dikarenakan kelompok 1 merupakan kelompok tikus dalam keadaan sehat dan hanya diberikan akuades saja, sehingga tidak terjadi penurunan kolesterol secara signifikan ; sementara pada

kelompok 2 tikus dalam keadaan hiperkolesterolemia dan hanya diberikan pelarut Na-CMC saja sehingga tikus kelompok 2 ini tidak mengalami penurunan yang signifikan pada hari ke-14. Oleh karena itu, perbedaan yang signifikan antara kelompok 1 dengan kelompok 2 merupakan hal yang wajar, baik pada hari ke-0 (sebelum perlakuan) maupun hari ke-14 (setelah perlakuan).

Antara kelompok 1 dan kelompok 3 memiliki perbedaan kadar kolesterol darah total yang tidak signifikan pada hari ke-14 yaitu dengan nilai $p=0,376$. Hal ini dikarenakan pada kelompok 3 tikus hiperkolesterolemia yang diberikan obat simvastatin memiliki kadar kolesterol darah total dalam keadaan normal dan mendekati kadar kolesterol darah total pada kelompok 1 hari ke-14, ini menunjukkan bahwa simvastatin sangat baik dalam menurunkan kadar kolesterol darah total.

Antara kelompok 1 dan kelompok 4 memiliki perbedaan kadar kolesterol darah total yang signifikan pada hari ke-14 yaitu dengan nilai $p=0,020$. Hal ini dikarenakan penurunan rata-rata kadar kolesterol darah total tikus pada kelompok 4 (tikus hiperkolesterolemia yang diberikan rutin 75 mg/kgBB) tidak sampai angka normal kadar kolesterol darah tikus dan penurunan kadar kolesterol darah totalnya tidak sebaik pada kelompok 5 dan kelompok 6, di mana tikus hiperkolesterolemia diberikan ekstrak umbi bawang Dayak dengan dosis 75 mg/kgBB dan 150 mg/kgBB.

Pada kelompok 2 dan 6 memiliki perbedaan yang signifikan kadar kolesterol darah total pada hari ke-14, dengan nilai $p=0,003$. Hal ini dikarenakan kelompok 2 (tikus hiper-

kolesterolemia dengan pemberian larutan Na-CMC) memiliki rata-rata kadar kolesterol darah total tikus yang paling tinggi pada hari ke-14 karena tidak terjadi penurunan rata-rata kadar kolesterol darah yang signifikan, sedangkan kelompok 6 (tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak 150 mg/kgBB) memiliki rata-rata kadar kolesterol darah total tikus yang paling rendah. Na-CMC merupakan *suspending agent*, untuk meningkatkan kestabilan suspensi, yang diberikan pada ekstrak umbi bawang Dayak. Na-CMC bekerja dengan mekanisme meningkatkan viskositas atau kekentalan sediaan. Kelompok tikus dengan pemberian Na-CMC dijadikan sebagai kontrol, dimana terbukti Na-CMC tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol darah.

Antara kelompok 3 dan kelompok 6 memiliki perbedaan kadar kolesterol darah total tidak signifikan pada hari ke-14, yaitu dengan nilai $p=0,124$. Hal ini dikarenakan kelompok 6 (tikus hiperkolesterolemia dengan pemberian ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB) memiliki kadar kolesterol yang rendah, yang hampir sama dengan kelompok 3 (tikus hiperkolesterolemia pemberian simvastatin), sehingga dapat disimpulkan ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB dapat menurunkan kolesterol darah total sama baiknya seperti efek obat simvastatin.

Antara kelompok 4 dan kelompok 6 memiliki perbedaan kadar kolesterol darah total yang signifikan pada hari ke-14, dengan nilai $p=0,004$. Hal ini dapat dilihat bahwa kelompok 6 (tikus hiperkolesterolemia yang diberikan ekstrak umbi bawang Dayak dengan

dosis 150 mg/kgBB) menyebabkan penurunan kadar kolesterol lebih besar dibandingkan dengan kelompok 4 yang diberikan rutin sebanyak 75 mg/kgBB. Rutin merupakan senyawa antioksidan alami yang termasuk golongan flavonoid. Hasil uji aktivitas antioksidan memperlihatkan bahwa rutin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat (IC_{50} rutin=15,58 μ g/mL) daripada ekstrak umbi bawang Dayak (IC_{50} =0,37 mg/ mL). Namun pada penelitian ini pengaruh rutin terhadap penurunan kadar kolesterol darah tidak sebaik ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150 mg/kgBB), mungkin hal ini disebabkan karena rutin yang dicampur dengan Na-CMC tidak dapat larut dan tersuspensi secara sempurna dan pada pemberian secara oral kepada tikus tidak tercampur dengan baik, sehingga hasil yang didapatkan tidak sesuai dengan hasil uji aktivitas antioksidan.

Antara kelompok 5 dan kelompok 6 memiliki perbedaan kadar kolesterol darah total yang signifikan pada hari ke-14, dengan nilai $p=0,013$. Pemberian ekstrak umbi bawang Dayak dengan dosis 150 mg/kgBB mampu menurunkan kadar kolesterol darah total secara signifikan dikarenakan senyawa flavonoid pada dosis 150 mg/kgBB memiliki kadar yang lebih besar dari pada dosis 75 mg/kgBB; pemberian dosis 75 mg/kgBB pada kelompok 5, memberikan pengaruh penurunan kadar kolesterol darah total, namun belum mampu melampaui penurunan kadar kolesterol darah total tikus pada kelompok tikus hiperkolesterolemia yang diberikan simvastatin dan kelompok yang diberikan ekstrak umbi bawang Dayak dengan dosis 150 mg/kgBB.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak umbi bawang Dayak mengandung flavonoid. Ekstrak umbi bawang Dayak memperlihatkan aktivitas antioksidan. Pada penelitian ini, pemberian ekstrak umbi bawang Dayak dosis 150mg/kgBB, merupakan dosis terbaik yang mampu menurunkan kadar kolesterol darah total secara signifikan pada hari ke-14, sama seperti pengaruh simvastatin sehingga dapat mencapai kadar kolesterol yang normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol*. 2018;9:1-15. Diunduh dari doi: [10.3389/fimmu.2018.02031](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031)
2. Ulfa L, Hermawan R. Kejadian hiperkolesterolemia pada pelaut PT. Samudera Indonesia. *JBIK*. 2015;5(1): 270-6.
3. Brahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. In: *StatPearls* [Internet]. 2021 [dikutip 28 Maret]. Diunduh dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083750/>
4. Jannah N, Yustina, Latifah, Mahedra DN, et al. Pengaruh pemberian ekstrak umbi bawang Dayak (*Eleutherine Americana Merr.*) terhadap penurunan kolesterol pada tikus jantan putih galur wistar. *Journal of Biology*. 2018;1(11):33-40.
5. Azizah DN, Kumolowati E, Faramayuda F. Penetapan kadar flavonoid metode $AlCl_3$ pada ekstrak methanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao L.*). *KJIF*. 2014; 2(2): 45-49.
6. Simamora A, Santoso AW, Timotius KH. α -glucosidase inhibitory effect of fermented fruit juice of *Morinda Cirtifolisa L* and Combination effect with acarbose. *Current Research in Nutrition and Food Sciende*. 2019;7(1):221-226.
7. Filbert, Harry SJ, Koleangan et al. Penentuan aktivitas antioksidan berdasarkan nilai IC_{50} ekstrak metanol dan fraksi hasil partisinya pada kulit

- pinang yakni (*Areca vestiaria* Giseke). Jurnal MIPA UNSRAT. 2014;3(2):149-54
8. Pramiastuti P, Solikhati DIK, Suryani A. Aktivitas antioksidan fraksi umbi bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) dan dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). Jurnal Wiyata. 2021;8(1):55-66.
 9. Zeka K, Ruparelia K, Arroo RRJ, Budriesi R, Micucci M. Flavonoids and their metabolites: Prevention in cardiovascular diseases and diabetes. *Diseases*. 2017;5(3):19
 10. Posangi I, Posangi J, Wuisan J. Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada kolesterol total tikus wistar. Jurnal Biomedik. 2012;4(1):37-42.
 11. Sukmawati, Asgap ARP. Uji efek taoge terhadap kadar kolesterol tikus (*Rattus norvegicus*) jantan hiperlipidemia. Jurnal Farmasi. 2017;9(2):188-94.
 12. Magfirah, Utami IK, Alaydrus S. Efek ekstrak etanol rumput laut (*Eucheumacottonii* J. Agardh) terhadap kadar kolesterol dan obesitas pada tikus putih jantan. Jurnal Jamu Indonesia. 2020;5(3):98-105.
 13. Widada ST, Martsiningsik MA, Carolina SC. Gambaran perbedaan kadar kolesterol total metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase-Peroxisidase Aminoantypirin*) sampel serum dan sampel plasma EDTA. Jurnal Teknologi Laboratorium. 201;5(1):41-44
 14. Nurmila, Sinay H, Watuguly T. Identifikasi dan analisis kadar flavonoid ekstrak getah angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) di Dusun Wanath Kecamatan Leihitu Kabupaten Maluku Tengah. Biopendix. 2019;5(2):65-7.
 15. Kumalasari E, Nazir MA, Putra AMP. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol 70% daun bawng Dayak (*Eleutherine palmifolia* L.) dengan metode spektrometri UV-Vis. Jurnal Insan Farmasi Indonesia. 2018;1(2):201-9.
 16. Pramiastuti P, Solikhati DIK, Suryani A. Aktivitas antioksidan fraksi umbi bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) dan dengan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). Jurnal Wiyata. 2021;8(1):55-66.
 17. Kadri MFA, Sunarni T, Pamudji G, Zamzani I. Aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun pelawan (*Tristaniopsis obvate. Benn*) dengan penangkapan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil. JCPS. 2019;2(2):167-72.
 18. Aleisa AM, Abuohashish HM, Ahmed MM, et al. Ameliorative effects of rutin and ascorbic acid combination on hypercholesterolemia-induced hepatotoxicity in female rats. AJPP. 2013;7(6):280-88.
 19. Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. Hypolipidemic activity of aqueous extract of Capparis spinose L. in normal and diabetic rats. *Jethpharm*. 2005;98(3): 345-50.
 20. Lee JS, Jeon SM, Park EM, et al. Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. *J Med Food*.2003;6(3): 183-191.
 21. Talreja O, Kerndt CC, Cassagnol M. Simvastatin. In: *StatPearls*. [Internet]. 2020 [dikutip 3 April]. Diunduh dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422514/>
 22. Efendi A, Ahmad I, Ibrahim A. Efek antimitosis ekstrak bawang Dayak (*Eleutherina Americana* L. Merr) terhadap sel telur bulu babi (*Tripneustes gratilla* Linn.). JSK. 2015;1(3):99-104.
 23. Saputri LO, Satriyasa BK, Yasa WPS. Ekstrak air biji pepaya (*Carica Papaya*) dapat menurunkan kadar kolesterol total dan kadar serumglutamat piruvat transaminase (Sgpt) pada tikus putih jantan galur wistar yang hiperkolesterolemia. WMJ. 2017;2(1): 1-10.